

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. med. P. Holtz)

**BEEINFLUSSUNG DER DURCHGÄNGIGKEIT DER
BLUT-HIRN-SCHRANKE FÜR SALICYLSÄURE DURCH
PURINKÖRPER**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von
Günther Huttary
aus Prag

Frankfurt am Main 1962

— 1964

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität

Frankfurt am Main

(Direktor: Prof. Dr. med. P. Holtz)

**BEEINFLUSSUNG DER DURCHGÄNGIGKEIT DER
BLUT-HIRN-SCHRANKE FÜR SALICYLSÄURE DURCH
PURINKÖRPER**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von

Günther Huttary

aus Prag

Frankfurt am Main 1962



Dekan: Prof. Dr. med. Frey

Referent: Prof. Dr. med. Taubmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Frowein

Mündliche Prüfung: 18.3. 1964

BEEINFLUSSUNG DER DURCHGÄNGIGKEIT DER BLUT-HIRN-SCHRANKE FÜR SALICYLSÄURE DURCH PURINKÖRPER

Es ist bekannt, daß Analgetica und Antipyretica wie Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Phenacetin, usw. die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Für die Wirkung dieser Pharmaca ist dies eine selbstverständliche Voraussetzung. Seit langem jedoch werden diese Präparate mit Coffein kombiniert. Die Vorstellung ist offenbar die, - wenn man den Prospekten glauben darf - daß die sedative Wirkung der Antipyretica durch die erregende des Coffeins kompensiert werde. Auffallend ist nun in der Praxis, daß solche Kombinationspräparate dem Kranken deutlich bemerkbar rascher helfen.

Versuche von F r ö h l i c h (15) zeigten, daß Theophyllin und Coffein, beides Purinderivate, die Eindringgeschwindigkeit in Gehirn und Rückenmark wesentlich verbessern. Der Nachweis hierfür wurde mit Ferrocyannatrium geführt (1932). Die Versuchstiere waren Frösche und Kaninchen.

F r ö h l i c h konnte diese Ergebnisse durch Versuche an Tunicaten und Crustaceen weiter bestätigen (16); durch Theophyllinvorbehandlung wurde hierbei das Eindringen von Pikrotoxin und Ferrocyankalium in die Leibessubstanz bzw. in die giftempfindlichen Organe des Nervensystems erleichtert.

Schon zuvor (1929) bewiesen F r ö h l i c h und Z a k (17, 18), daß bei mit Theophyllin vorbehandelten Tieren Substanzen wie Morphin, Strychnin und bestimmte Hypnotica in ihrer Wirkung bedeutend gesteigert wurden. In den untersuchten Geweben (Muskulatur, Hirn) ließen sich unter Theophyllineinfluß mehr Morphin, Strychnin usw. nachweisen, als dies sonst der Fall war; auch trat der Effekt wesentlich rascher auf. - Das gleiche gilt für Kristallviolett (dieser

Stoff hat eine digitalisähnliche Wirkung), das durch Theophyllin schneller wirksam wurde und eher einen Herzstillstand hervorrief (19, 20).

Aus Versuchen von L a u b e n d e r (26), W e i n g a r t e n und L i p s c h ü t z (39) an peripheren Nerven ergab sich, daß durch Coffein die Wirkung von Lokalanästhetica bedeutend gesteigert wurde.

All dies ließ vermuten, daß die mit Coffein kombinierten Antipyretica ebenfalls im Sinne von F r ö h - l i c h und Z a k wirksam werden. Die mir gestellte Frage lautete nun dahingehend: Lassen sich Unterschiede in der Eindringgeschwindigkeit und in der Eindringstärke zwischen einem reinen Antipyreticum und Kombinationspräparaten Antipyreticum - Coffein bzw. Antipyreticum - Theophyllin ermitteln. In diesem Zusammenhang verweise ich auf eine Vorarbeit von H. F r i e d r i c h (Med. Inaugural-Dissertation, Frankfurt/Main 1962).

Versuchsanordnung

=====

Für die Versuche verwendete ich als Antipyreticum Salicylsäure. Wie bereits gesagt, vermag dieser Stoff die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Um zu untersuchen, welchen Einfluß Coffein und Theophyllin auf den Durchtritt der Salicylsäure in das Gehirn ausüben, kombinierte ich sie einmal mit Coffein, zum anderen mit Theophyllin. Die leichte Löslichkeit von Salicylsäure in einer Coffein- bzw. Theophyllinlösung macht es möglich, die beiden Substanzen, also das Antipyreticum und die Purinbase, mit einer einzigen Injektion zu verabfolgen.

Die von mir verwendete Salicylsäurelösung wurde aus 5,8 g Na-Salicylat, das in 100 ml Aqua dest. aufgelöst wurde, hergestellt; 1 ml dieser Lösung enthielt also 50 mg Salicylsäure. Analog wurden die Mischlösungen Salicylsäure-Coffein bzw. Theophyllin bereitet. In der Salicylsäurelösung wurde zusätzlich 0,5 g Coffeinum purum bzw. 0,5 g Theophyllinum purum gelöst; 1 ml dieser Mischlösungen enthielt somit 50 mg Salicylsäure + 5 mg Coffein bzw. 5 mg Theophyllin.

Die Versuchstiere waren männliche weiße Ratten. Das Durchschnittsgewicht bei den älteren Tieren betrug ca. 230 g, bei den Jungtieren ca. 110 g.

Jedes Tier erhielt pro 100 g Körpergewicht 1 ml der Salicylsäurelösung oder einer der beiden Mischlösungen subcutan verabfolgt. Die Injektion erfolgte unter die Bauchhaut.

An sich wäre es wünschenswert gewesen, mit der i n t r a v e n ö s e n Applikation der zu prüfenden Lösungen gleiche Startbedingungen zu schaffen und die möglichen Beeinflussungen der Resorption aus dem Unterhaut-Zellgewebe, wie sie bei der subcutanen Injektion denkbar wären, zu vermeiden. Ich stieß hier aber auf ein höchst erstaunliches und geradezu paradoxes Verhalten der intravenös gegebenen Salicylsäure. Zu-

nächst ist der kurz nach der Injektion erreichte Salicylsäurespiegel sehr unterschiedlich, sodann strömt offenbar der überwiegende Teil der Salicylsäure in kürzester Frist aus der Blutbahn ab oder entzieht sich auf andere Weise (Chelatbindung ?) dem Nachweis. Außerdem, und für meine Versuche am wichtigsten: Es gelingt *n i c h t*, Salicylsäure ins Gehirn einzuschleusen. Der Nachweis von Salicylsäure im Hirn gelingt nur für eine ganz kurze Zeitspanne und fällt zusammen mit dem kurzfristig sehr hohen Gehalt des das Gehirn durchströmenden Blutes an Salicylsäure. Bei Kombination mit Theophyllin sind die Salicylsäure-Blutwerte gegenüber den Kontrollen mit Salicylsäure allein deutlich erniedrigt, und es gelingt nicht einmal, den vorher beschriebenen Pseudogehalt des Gehirnes an Salicylsäure zu erreichen.

In der Auffassung, daß die intravenöse Applikation von Salicylsäure experimentell nicht brauchbar ist, wurde ich dadurch bestärkt, daß sich bereits eine ältere Dissertation von *K o r f f - P e t e r s e n* (25) unter *J a c o b y* ausführlich mit dem paradoxen Verhalten der intravenös gegebenen Salicylsäure bei Mensch und Tier befaßt und ebenfalls zu folgendem Schluß kommt:

1. Vergleichbare intravenöse Dosen von Salicylsäure führen zu ganz unterschiedlichen Salicylsäuregehalten im Blut;
2. Etwas, was man als einen Salicylsäurespiegel bezeichnen könnte, ist nicht erreichbar.

Hierher gehört auch die klinische Erfahrung, daß die intravenöse Applikation von Salicylsäure unbrauchbar ist, wenngleich es an Versuchen, den belastenden oralen Weg zu umgehen, nicht gefehlt hat.

So problematisch und zunächst unverständlich dieses beschriebene Verhalten der intravenös verabfolgten Salicylsäure ist, so soll der Sache hier nicht weiter nachgegangen werden, da sie außerhalb des gestellten Themas liegt.

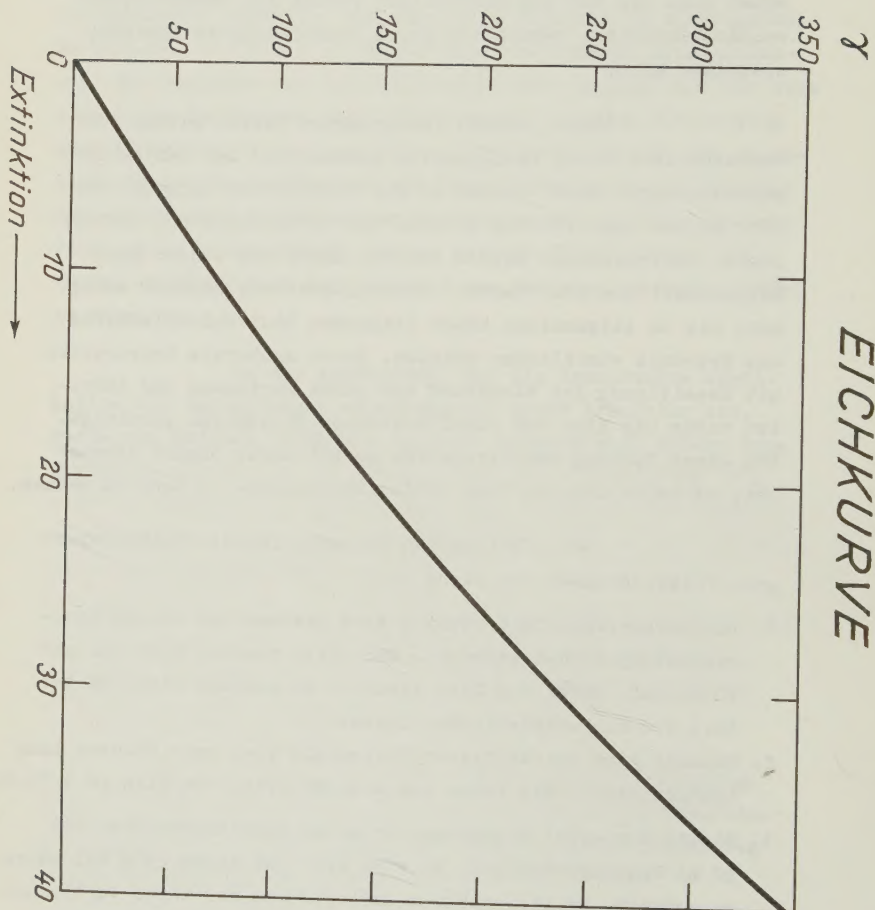
Was nun die von mir vorgezogene s u b c u - t a n e Injektion betrifft, so ist bemerkenswert, daß die Hirnwerte für Salicylsäure - wie später ausführlich zu beschreiben sein wird - bei der Kombination mit Purinkörpern höher sind als bei den Kontrollen, obwohl die korrespondierenden Blutwerte, vermutlich durch beschleunigten Abstrom, niedriger sind.

Nach jeweils festgelegten Zeiten wurden die Versuchstiere durch Decapitation getötet und das Gehirn herauspräpariert. Bevor jedoch an die eigentliche Aufgabe, nämlich an die quantitative Analyse des Rattenhirns auf Salicylsäure, herangegangen werden konnte, mußte das Gehirn nach Möglichkeit von Blut befreit werden. Dies war deshalb nötig, weil die im allgemeinen höher liegenden Blut-Salicylatwerte das Ergebnis verfälschen könnten. Durch sauberste Präparation mit Beseitigung der Hirnhäute und durch Berieseln und Abtupfen wurde das Hirn von oberflächlichen Blutspuren gereinigt. Von einer Spülung der Hirngefäße selbst wurde bewußt abgesehen, um keine rückläufigen Diffusionsprozesse in Gang zu setzen.

Der quantitative Nachweis für die Salicylsäure geht folgendermaßen vor sich:

1. Das herauspräparierte Gehirn wird gewogen und in ein Homogenisatorgläschen gebracht. Man füllt nun mit $n/10$ HCl auf 10 ml auf, wobei 1 g Hirn gleich 1 ml gesetzt wird. Es ist dies ein nur unerheblicher Fehler.
2. Nunmehr wird bei mittlerer Tourenzahl etwa zwei Minuten lang homogenisiert. Wir haben nun eine Emulsion von Hirn in $n/10$ HCl.
3. Dieses Homogenat bringt man in einen Schütteltrichter von 50 ml Fassungsvermögen. Es wird mit 1 ml einer 25 % HCl stark angesäuert, um die schwache Salicylsäure aus ihren Verbindungen zu verdrängen. Die Reste des Homogenates spült man mit 2 x 10 ml Äther nach; diese 20 ml Äther gibt man in den Schütteltrichter und schüttelt vier Minuten lang kräftig aus.

EICHKURVE



Nach Ablauf einiger Stunden lassen sich in dem Schütteltrichter drei Phasen unterscheiden:

Zuoberst die Ätherphase, in der sich die Salicylsäure befindet, in der Mitte das gefällte Hirneiweiß und als unterste Schicht die wässrige, stark salzsaure Phase. Kommt es auch nach längerer Zeit nicht zu einem Entmischen der durch das Schütteln mit Äther entstandenen Emulsion, so kann man durch vorsichtiges Zentrifugieren die Trennung leicht herbeiführen.

Es wird nur einmal mit Äther extrahiert, da bei einer zweiten Ätherextraktion keine weitere Salicylsäure mehr zu erhalten ist; die erste Extraktion ist also offensichtlich erschöpfend.

4. Die im Äther befindliche Salicylsäure wird nunmehr in eine wässrige Phase überführt, indem man 3 ml Borat-Puffer-Lösung mit einem pH von 9,32 zusetzt und ausschüttelt. Auch hierbei erwies sich eine einmalige Extraktion als ausreichend.

In den beschriebenen vier Arbeitsgängen wurde die Salicylsäure aus dem Gehirn gelöst und in eine wässrige alkalische Phase gebracht. Nun schließt sich die eigentliche quantitative Bestimmung an, die ich kolorimetrisch vornahm. Die Methoden hierfür sind an sich wohlbekannt; sie beruhen darauf, daß Salicylsäure als Phenolderivat mit Fe^{+++} -Salzen eine Farbreaktion ergibt: Es entsteht eine violette Farbe. Ich verwendete als Reagenz auf Salicylsäure Ferrinitrat-Lösung (4,5 g Ferrinitrat ad 200 ml mit Glykokoll- HNO_3 -Puffer vom pH 2,25).

Zunächst stellte ich eine Eichkurve auf; zu bekannten Mengen Salicylsäure (von 50 γ bis 1000 γ auf 8 ml Aqua dest.) wurden 0,2 ml Ferrinitrat-Lösung zugefügt - wobei sich meist ein pH von 2,5 ergab, sonst mußte, wie später angegeben, korrigiert werden. Die jeweilige Absorption wurde am Fotometer abgelesen und die Werte in Abhängigkeit von der jeweiligen Menge an Salicylsäure in einem Koordinatensystem aufgetragen.

Weiterhin stellte ich fest, daß die entstehende Färbung stark pH-abhängig ist. Aus Versuchsserien bei verschiedenem pH ergab sich, daß bei einem pH von 2,5 eine maximale Färbung auftritt. Man muß also, um optimale Ergebnisse zu erzielen, bei diesem pH arbeiten.

Wie bereits gesagt, gibt es viele Bestimmungsmethoden für Salicylsäure. Man kann vermuten, daß diese Vielzahl mit darauf beruht, daß schon kleine Abweichungen von dem für die maximale Farbentwicklung allein geeigneten pH von 2,5 zu beträchtlichen Schwankungen in den Ergebnissen führen.

Die Farbentwicklung selbst ist innerhalb von vier Minuten voll abgeschlossen. Die Färbung bleibt mindestens 24 Stunden konstant.

Die quantitative Bestimmung wird nun unter den oben genannten Bedingungen ausgeführt. Die wässrige alkalische Phase, in der sich die Salicylsäure befindet, wird elektrometrisch durch Titration mit $n/5$ bzw. $n/10$ HCl auf ein pH von 2,5 eingestellt.

Man füllt nunmehr mit Aqua dest. auf 8 ml auf, fügt 0,2 ml Ferrinitrat-Lösung hinzu und mißt fotometrisch die entstandene Farbe. Mit dem Fotometerwert bestimmt man aus der Eichkurve die Menge an Salicylsäure in γ . Diese Zahl wird - unter Berücksichtigung der bei den verschiedenen Arbeitsgängen auftretenden Verluste an den verwendeten Lösungsmitteln - auf 1 g Hirn bezogen.

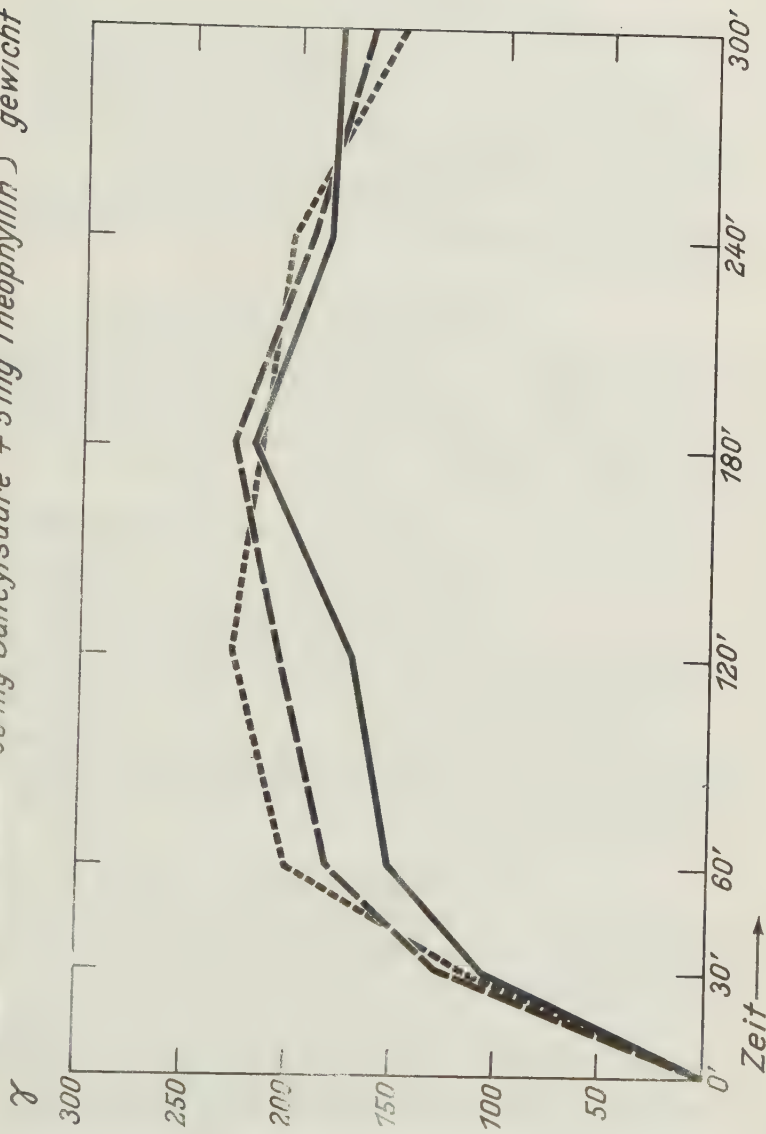
Um über die Genauigkeit der gewählten Methode eine Aussage machen zu können, wurden 12 Kontrollversuche ausgeführt. Zu einem von einer unbehandelten Ratte stammenden Gehirn gab ich eine bekannte Menge Salicylsäure und unterwarf es den gleichen Prozessen. Es zeigte sich, daß man die beigelegte Salicylsäure zu 90 % wieder nachweisen konnte. Man kann also sagen, daß die Methode ausreichend genau arbeitet.

Abb. I — Salicylatgehalt im Rattenhirn nach subcutaner Injektion von

**Alte
Tiere**

 50 mg Salicylsäure
 50 mg Salicylsäure + 5 mg Coffein
 50 mg Salicylsäure + 5 mg Theophyllin

 }
 pro 100g
 Tier-
 gewicht



Versuchsergebnisse

=====

Wie bereits erwähnt, verwendete ich als Versuchstiere männliche weiße Ratten. Es fiel zunächst auf, daß wiederholt Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Tieren auftraten. Ich glaubte daher, so vorgehen zu müssen, daß ich für alte Ratten (Durchschnittsgewicht 230 g) und für junge Ratten (Durchschnittsgewicht 110 g) getrennte Versuchsreihen durchführte.

Jedes Tier erhielt pro 100 g Körpergewicht 1 ml entweder der Salicylsäure-Lösung oder der Salicylsäure-Coffein-Lösung oder der Salicylsäure-Theophyllin-Lösung subcutan verabfolgt. Die Ratten wurden nach jeweils festgelegten Zeiten getötet, und zwar wurden Versuche von 15, 30, 60, 120, 180, 240 und 300 Minuten Dauer gemacht.

Für die Versuchsreihe mit den älteren Tieren ergab sich nun folgendes:

Bei einer Einwirkungsdauer von 15 Minuten lagen die Werte an der unteren Grenze der Bestimmbarkeit mit der Methode. Erst bei 30 Minuten war Salicylsäure in meßbarer Menge im Gehirn nachweisbar. Die Zahlen für reine Salicylsäure und für die Kombinationen Salicylsäure - Coffein und Salicylsäure - Theophyllin lagen noch dicht beisammen. Man bemerkt jedoch eine Tendenz, und zwar liegt der Wert für reine Salicylsäure am niedrigsten.

Bei einer Versuchszeit von 60 Minuten bewegten sich die Werte für Coffein und Theophyllin deutlich über dem für Salicylsäure allein; Theophyllin zeigte einen besonders steilen Anstieg und lag höher als Coffein.

Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei 120 Minuten Einwirkungszeit. Alle drei Werte stiegen weiter an, und zwar im gleichen Verhältnis, wie es bei 60 Minuten vorlag.

TABELLE

Salicylatgehalt im Rattenhirn nach subcutaner Injektion

von A = Na - Salicylat

B = Na - Salicylat - Coffein

C = Na - Salicylat - Theophyllin

(Jeder Wert = 1 Ratte; Menge an Salicylsäure in $\frac{1}{19}$ Hirn)

1. Alte Ratten

30'			60'			120'			180'			240'			300'		
A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
90	121	102	111	198	200	162	205	220	222	210	224	183	204	200	177	170	147
118	129	126	176	171	196	174	208	234	216	237	210	184	182	205	184	160	153
106	132	118	165	182	206	149	204	226	222	242	209						
110			161	178	201	198	206	226	218	225	222						
			147	176		174											
			156														
106	127	115	152	182	201	171	206	227	219	228	216	184	193	202	180	165	150

2. Junge Ratten

30'			60'			120'			180'			240'			300'		
A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
119	123	127	226	245	250	235	264	280	228	224	195	183	216	173	182	146	136
125	132	123	203	220	236	234	248	255	204	224	185	182	205	150	170	166	137
124	134	146	207	237	241	222	250	286	195	232	175						
			216	229	245	216	252	270	205	221	183						
123	129	132	213	233	243	227	254	273	208	225	184	183	210	161	176	156	136

Nach einer Einwirkungszeit von 180 Minuten war ein Absinken des Theophyllinwertes festzustellen, während der Wert für reine Salicylsäure weiter anstieg, allerdings steiler als bisher. Auf dieses abweichende Verhalten wird noch einzugehen sein. - Die Kurve zeigt, daß nunmehr alle drei Werte fast auf die gleiche Höhe zu liegen kommen.

Im nächsten Punkt, also bei 240 Minuten, waren sämtliche Zahlen deutlich niedriger. Jedoch lagen auch hier die Werte noch ziemlich dicht beisammen.

Bei einer Versuchszeit von 300 Minuten sah man, daß der Wert für reine Salicylsäure nur langsam abgefallen war, während Coffein rascher absank. Am stärksten jedoch ging der Wert für Salicylsäure-Theophyllin zurück.

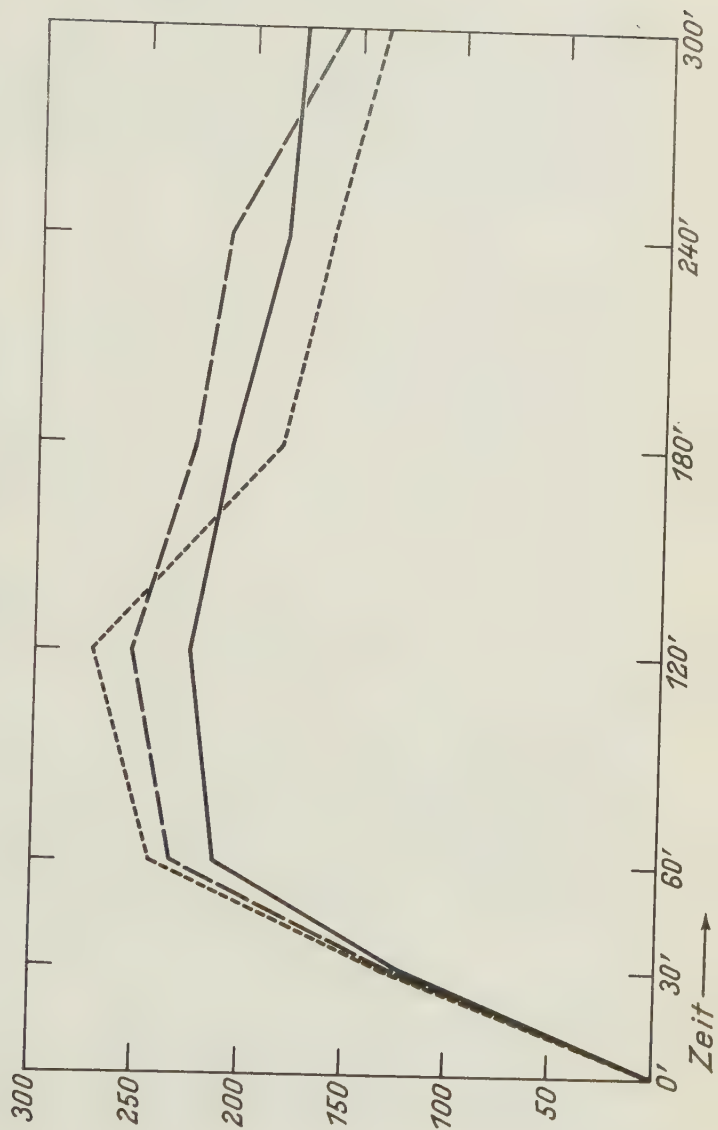
Einzelheiten und Zahlenwerte sind der Abbildung I und der Tabelle zu entnehmen.

Die Versuchsreihe mit den jungen Ratten brachte im Prinzip die gleichen Resultate wie die mit den alten Tieren (Siehe Abbildung II). Auch hier konnte bei Verwendung der Kombinationspräparate mehr Salicylsäure im Gehirn nachgewiesen werden als bei der Applikation von reiner Salicylsäure. Wieder waren die 30-Minuten-Werte eng beisammen, während diejenigen der Kombinationspräparate deutlich über dem Wert für einfache Salicylsäure lagen.

Diese zweite Versuchsserie unterschied sich jedoch in einigen Ergebnissen bemerkenswert von der ersten:

1. Der Anstieg aller Werte verlief steiler und erreichte auch höhere Zahlen.
2. Alle Werte hatten schon bei einer Versuchsdauer von 120 Minuten ihr Maximum erreicht und begannen von da an zu fallen. Vor allem fiel das besonders starke Absinken der Theophyllinkurve auf.

Abb. II — Salicylatgehalt im Rattenhirn nach subcutaner Injektion von
 } pro 100 g
 Tiere }
 — 50 mg Salicylsäure
 - - 50 mg Salicylsäure + 5 mg Coffein
 - - - 50 mg Salicylsäure + 5 mg Theophyllin
 gewicht



Das Prinzip jedoch, daß bei Anwendung des Kombinationspräparates Salicylsäure-Theophyllin die größte Menge an Salicylsäure im Gehirn nachweisbar ist, daß dieser Wert aber auch am steilsten wieder abfällt, daß bei einer Injektion von reiner Salicylsäure diese relativ langsam in das Gehirn eindringt und daß dieser Wert nur allmählich wieder sinkt, bleibt bestehen.

Diskussion der Ergebnisse

=====

Betrachtet man den Kurvenverlauf in der Abbildung I (Versuche mit alten Tieren), so fällt auf, daß reine Salicylsäure zunächst steil, dann aber flacher ansteigt und vom Scheitelpunkt nur allmählich wieder absinkt. Hingegen zeigt die Coffeinkurve, vor allem aber die Theophyllinkurve, einen steileren Anstieg. Die Werte fallen aber auch früher ab, was man gut an der Theophyllinkurve ablesen kann.

Dieses Verhalten läßt sich gut mit den in der Praxis gewonnenen Erfahrungen in Einklang bringen. Gibt man nämlich einem Patienten reine Salicylsäure als Analgeticum bzw. Antipyreticum, so setzt die Wirkung nur allmählich ein. Behandelt man einen Kranken jedoch mit einer Kombination Salicylsäure-Coffein, so wird ihm deutlich rascher geholfen; allerdings klingt die Wirkung relativ schnell wieder ab.

Das gleiche wie für die Kombination Salicylsäure-Coffein gilt in noch größerem Maße sicherlich auch für die Kombination Salicylsäure-Theophyllin. Jedoch gibt es bisher noch kein solches Kombinationspräparat.

Die Ergebnisse zeigen, daß unter Coffein- und Theophyllineinfluß deutlich mehr Salicylsäure im Gehirn nachweisbar ist. Die Steigerung gegenüber reiner Salicylsäure betrug bei Anwendung der Kombination Salicylsäure-Coffein 20 %, bei Anwendung der Kombination Salicylsäure-Theophyllin 32 %. Diese Zahlen gelten bei einer Versuchszeit von 60 und 120 Minuten; von diesem Zeitpunkt ab ändern sich die Verhältnisse, wie es oben ausführlich beschrieben wurde.

Die im Handel gebräuchlichen Analgetica bzw. Antipyretica werden, wie schon in der Einleitung dargelegt, oftmals mit Coffein kombiniert, weil man der Meinung ist, daß durch die erregende Wirkung des Coffeins die dämpfende der Analgetica kompensiert werde. Diese Theorie erklärt jedoch

nicht, warum dem Kranken bei Anwendung eben der Kombination Analgeticum-Coffein wesentlich rascher geholfen wird. Auf Grund meiner Ergebnisse glaube ich sagen zu können, daß die beobachtete günstige Wirkung der Kombinationspräparate durch ein rascheres und stärkeres Eindringen des betreffenden Analgeticums in das Gehirn bedingt ist. Ich erkläre dies durch eine Steigerung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke unter der Einwirkung von Purinkörpern.

Dies ist eine Bestätigung für die nun schon 30 Jahre zurückliegenden Versuche von F r ö h l i c h und Z a k . Die beiden Forscher zeigten an zahlreichen Beispielen, daß Purinkörper, und da besonders Theophyllin, die Gewebsdurchlässigkeit steigern; dies wurde vor allem an der Blut-Hirn-Schranke sehr eindrucksvoll bewiesen.

Merkwürdigerweise blieben diese doch grundlegenden Versuche ohne größere klinische Resonanz und scheinen heute sogar in Vergessenheit geraten zu sein, wie man dies einer Arbeit von W e i g m a n n (38) entnehmen kann. Der Autor fand, daß Coffein die analgetische Wirkung von Aminophenazon und Aspirin deutlich verstärkt, erklärt dies aber nur sehr unbefriedigend mit der Vermutung, daß "Coffein vielleicht durch die Erregung bestimmter Stellen im Zentralnervensystem in die Vorgänge der Schmerzempfindung eingreift". Nach Meinung des Verfassers ist das Coffein nicht in der Lage, die Membranpermeabilität zu erhöhen; eine solche Wirkung könnte durch Coffein erst in hohen toxischen Dosen erzielt werden. Weiterhin bezieht sich W e i g m a n n auf Arbeiten von E i c h h o l z und K u l l m a n n (8), H e i n r o t h (22) und F r e u n d (12), die ebenfalls eine Wirkungssteigerung von Analgetica durch Coffein feststellten.

E i c h h o l z (8) und F r e u n d (12) meinten, daß ähnlich wirkende Stoffe, hier also Analgetica und Coffein, eine potenzierende Wirkung hervorrufen. Gegen diese Auffassung spricht jedoch, daß Coffein kein Analgeti-

cum ist und somit auch nicht eine z. B. dem Aspirin ähnliche Wirkung haben kann.

H e i n r o t h (22) dagegen zog aus seinen Versuchen über die analgetische Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Zahnpulpa die Folgerung, daß die bessere Wirkung des mit Coffein kombinierten Analgeticums durch einen größeren Gehalt des betreffenden Analgeticums in der Pulpa-höhle zustande komme.

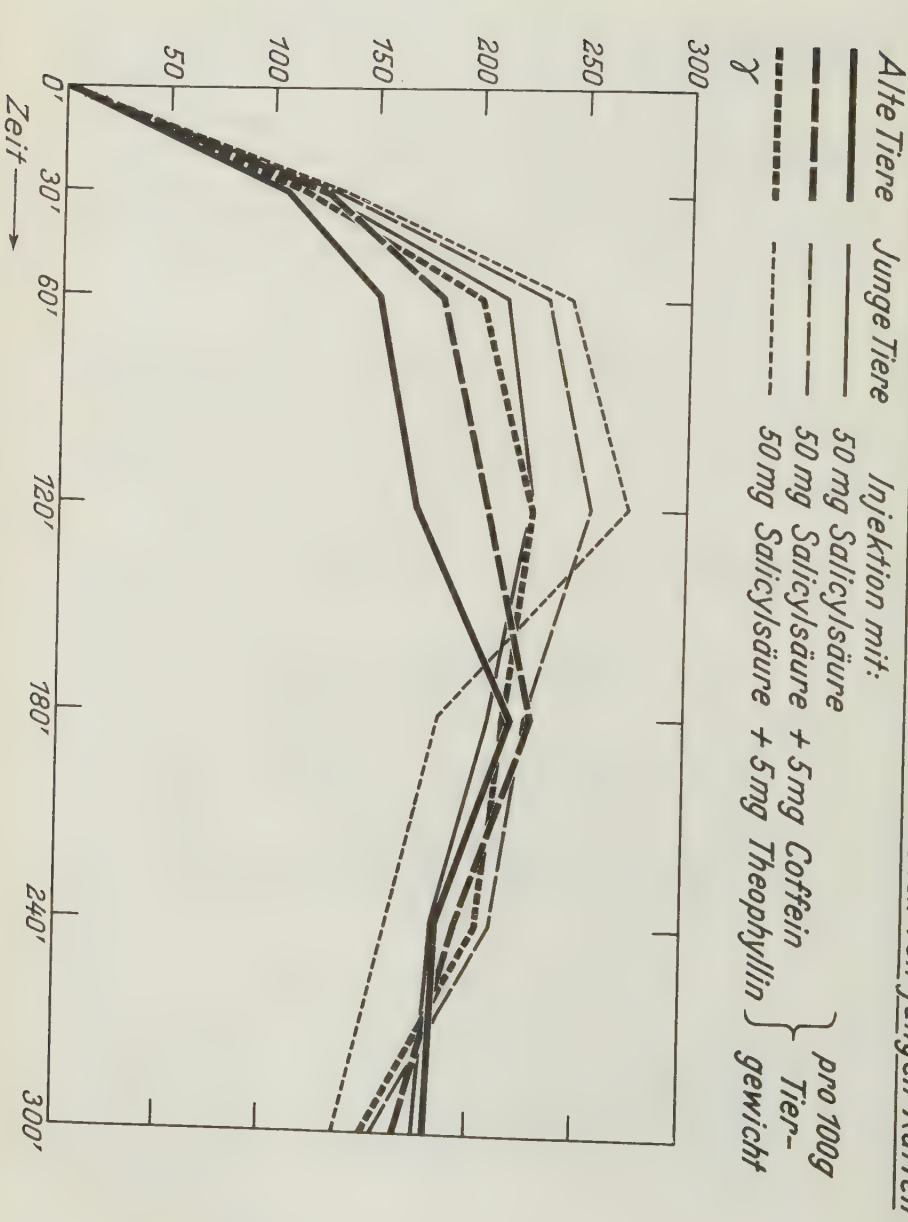
Nur wenige griffen die Ergebnisse von F r ö h - l i c h und Z a k auf. So z. B. H. H o f f und S i l b e r - s t e i n (23), die versuchten, Tetanusantitoxin unter Theophyllinvorbehandlung ins Zentralnervensystem einzuschleusen; die Heilwirkung konnte auf diese Weise verstärkt werden.

F r a n c e s c h e t t i und W i e l a n d (11) brachten Arsen aus Salvarsan mittels Theophyllin ins Zentralnervensystem.

1930 zeigten P e r u t z und A d l e r s - b e r g (28, 29), daß Urethan bei Theophyllinvorbehandlung rascher resorbiert wird und in größerem Maße als sonst in das Gehirn eindringt. Dadurch kam es zum Tode der Versuchstiere in der Narkose; das Urethan wurde zum tödlichen Gift dadurch, "daß ihm der Zutritt zu den lebenswichtigen Zentren des Zentralnervensystems durch Theophyllin bedeutend erleichtert wurde." Gerade diese Versuche waren eine besonders schöne Bestätigung der Aussagen von F r ö h l i c h und Z a k .

Lediglich E i c h h o r n (9) konnte bei seinen Versuchen keine Steigerung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke unter Theophyllineinfluß feststellen (1957). Nur bei Anwendung von Peripherin, einer Kombination von Theophyllin und Ephedrin, ließ sich hier eine Beeinflussung der Blut-Hirn-Schranke im Sinne einer größeren Durchlässigkeit erzielen.

Abb. III - Vergleich der Resultate von alten Ratten mit denen von jungen Ratten



Man kann also sagen, daß es möglich ist, mittels Purinkörpern die Blut-Hirn-Schranke durchgängiger zu machen. - Andere Autoren entwickelten zum Teil ganz andersartige Methoden, um diese Schranke zu überwinden, so zum Beispiel

Le o n h a r d t (27) durch Ultraschall,
F e l i c i (10) durch Elektroschock,
P r a d o s y S u c h (30) durch Erzeugung eines Krampfanfalles mit Monobromkampfer,
C a m p a i l l a (5) durch Insulinschock,
S t e r n , B e l k i n a , Z l a t o w i e r o w (36) durch Splenektomie,
Z e i t t l i n (40) durch Änderung des osmotischen Druckes des Blutes.

Wie man sieht, handelt es sich bei all diesen Versuchen um sehr grobe Methoden; außerdem würde es im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, hierauf im einzelnen einzugehen.

Vergleicht man nun noch Abbildung I mit Abbildung II, also die Versuche mit alten und jungen Ratten, so lassen sich, wie schon gesagt, auch für junge Tiere prinzipiell die gleichen Ergebnisse feststellen. Die Theophyllin- und Cofeinwerte liegen im aufsteigenden Kurvenabschnitt höher als die Werte der reinen Salicylsäure, usw. (Vergleich der ersten Versuchsreihe mit der zweiten siehe Abbildung III).

Es fällt jedoch auf, daß alle drei Werte hier bedeutend höher liegen als die analogen Werte für alte Ratten. In der Abbildung II sieht man auch besonders schön, daß die Theophyllinkurve, die den steilsten Anstieg aufweist, auch am schnellsten wieder absinkt.

Das unterschiedliche Verhalten der jungen Tiere gegenüber den alten dürfte durch eine an sich höhere Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zu erklären sein; hierfür spricht auch eine Feststellung von B r o m a n n (2), der fand, daß

beim Ikterus Neugeborener Bilirubin auch im Hirngewebe erscheint. (Sogenannter "Kernikterus" Neugeborener).

Bei älteren Individuen findet man Bilirubin während des Ikterus zwar in allen Organen, niemals jedoch im Gehirn.

B r o m a n deutet dies so, daß bei jugendlichen Lebewesen die Blut-Hirn-Schranke noch nicht voll funktionstüchtig ist. - Ob nun dieser Unterschied als Mangel oder als andersartiger Funktionszustand zu deuten ist, bleibe dahingestellt.

In diesem Zusammenhang erscheint eine kurze Bemerkung über die Funktionsweise der Blut-Hirn-Schranke notwendig. Bekanntlich können gewisse Substanzen, zu denen auch die Analgetica gehören, diese Schranke durchdringen, andere wieder nicht. Schon Ende des vorigen Jahrhunderts fand E h r - l i c h (6, 7), daß man für die Vitalfärbung des Gehirns basische Farbstoffe verwenden müsse. In späterer Zeit gingen sehr viele Forscher dieser Beobachtung nach, so daß die Literatur über das Problem der Blut-Hirn-Schranke im Laufe der Jahre unübersehbar geworden ist. Ich möchte daher nur einige Autoren anführen:

H a u p t m a n n (21), der von einem "Weg der Stoffe über den Liquor" sprach,

S t e r n (33, 34, 35), die ebenfalls glaubte, daß der Stoffaustausch des Gehirnes nur über den Liquor verläuft,

F r i e d e m a n n und E l k e l e s s (13, 14), die das Problem Blut-Hirn-Schranke auffaßten als Problem des Stoffaustausches zwischen Blut und Gehirn,

S p a t z (32), der eine Unterscheidung in Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schranke forderte,

W a l t e r (37), der von einer Blut-Liquor-Schranke, einer Liquor-Hirn-Schranke und einer Blut-Hirn-Schranke sprach, ebenso wie

K a f k a (24),

B r o m a n (2, 3, 4), der nur die Existenz einer Blut-Hirn-Schranke für erwiesen hielt.

Die heutige Auffassung ist, daß nur Stoffe mit Anionencharakter die intakte Blut-Hirn-Schranke permeieren können. Nach B e c k e r und Q u a d b e c k (1) durchwandern basische Farbstoffe die intakte Blut-Hirn-Schranke nur dann, "wenn sie unter physiologischen pH-Bedingungen wenigstens zum Teil in lipoidlösliche Pseudobasen übergehen, die keine Ionenstruktur besitzen und aus denen jenseits der Schranke die Kationen des betreffenden Stoffes zurückgebildet werden, und wenn sie durch reduzierende Fermentsysteme zu lipoidlöslichen Leukobasen hydriert werden, die als solche die Schranke durchwandern und im Hirn wieder dehydriert werden." Es gilt dies für alle Stoffe von basischem Charakter.

Weiterhin hat man sich nach Q u a d b e c k und H e l m c h e n (31) unter der Blut-Hirn-Schranke "kein Therapiehindernis, sondern einen Schutzmechanismus vorzustellen, der Einflüsse, die das Zentralorgan auf dem Blutweg schädigen könnten, von diesem fernhält."

Abschließend soll nochmals darauf hingewiesen werden, daß eine Kombination von Salicylsäure mit Theophyllin dem Kranken sicherlich rascher und besser helfen würde als die heute gebräuchlichen Analgetica, die mit Coffein kombiniert sind. Die Versuche sprechen jedenfalls eindeutig für diese Auffassung. Es wäre also durchaus wünschenswert, solche günstiger wirkende Präparate zu entwickeln.

Für die Überlassung des Themas und für die freundlichen Hinweise während meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. T a u b m a n n an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Zusammenfassung

=====

1. Es wurde untersucht, ob sich bei Anwendung einer Kombination Salicylsäure-Coffein und Salicylsäure-Theophyllin mehr Salicylsäure im Gehirn nachweisen läßt als bei einer Gabe von reinem Salicylat.
2. Die Versuchstiere waren männliche weiße Ratten, denen die Präparate subcutan und intravenös verabfolgt wurden.
3. Die intravenöse Applikation erwies sich experimentell als unbrauchbar.
4. Die Salicylsäure wurde nach Töten des Tieres aus dem Gehirn extrahiert und fotometrisch bestimmt. Es erwies sich als erforderlich, bei einem pH von 2,5 zu arbeiten.
5. Bei älteren Tieren stiegen die Coffein- und Theophyllinwerte über die für reine Salicylsäure wobei die Theophyllin-Linkurve höher als die Coffeinkurve verlief. Später fielen Coffein und Theophyllin stärker als der Wert für reine Salicylsäure.
6. Junge Tiere zeigten prinzipiell die gleichen Ergebnisse, nur lagen die Werte über denen für alte Tiere.
7. Hieraus wurde die Vorstellung entwickelt, daß Kombinationen von Analgetica mit Coffein deswegen schneller und intensiver helfen, weil hierbei das Analgeticum rascher und in größerem Maße ins Gehirn eindringt. Die Blut-Hirn-Schranke wird also durch Purinkörper durchgängiger gemacht.
8. Bei jugendlichen Tieren ist die Blut-Hirn-Schranke offenbar ohnehin durchgängiger; daher gelangt unter sonst gleichen Bedingungen mehr Salicylsäure in das Gehirn.
9. Man darf vermuten, daß eine Kombination Salicylsäure - Theophyllin therapeutisch eine noch bessere Wirkung hätte als die heute übliche Zusammenstellung Salicylsäure - Coffein.

Literaturverzeichnis

=====

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Becker, A.
Quadbeck, G. | Zschr. f. Naturforsch. 7 b (1952) 493 |
| 2. Broman, T. | Arch. f. Psychiatr. 112 (1941) 309 |
| 3. Broman, T. | Acta psychol. 16 (1941) 1
Ref. Zbl. f. Neurol. 101 (1942) 488 |
| 4. Broman, T. | Acta psychiatr. 30 (1955) 115
Ref. Zbl. f. Neurol. 134 (1955) 335 |
| 5. Campailla, C. | Riv. Pat. Nerv. 55 (1940) 225
Ref. Zbl. f. Neurol. 100 (1941) 485 |
| 6. Ehrlich, P. | "Das Sauerstoffbedürfnis der Organismen" Berlin 1885 |
| 7. Ehrlich, P. | Therap. Monatshefte 1 (1887) 38 |
| 8. Eichholz, F.
Kullmann, F. | Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
184 (1937) 612 |
| 9. Eichholz, O. | Wiener klin. Wschr. 69 II (1957) 745 |
| 10. Felici, M. | Riv. Pat. Nerv. 58 (1941) 112
Ref. Zbl. f. Neurol. 102 (1942) 75 |
| 11. Franceschetti
Wieland | Klin. Wschr. 7 (1928) 876 |
| 12. Freund, H. | Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
180 (1936) 209 |
| 13. Friedemann, U.
Elkeless, A. | Dt. med. Wschr. 46 (1931) 1934 |
| 14. Friedemann, U.
Elkeless, A. | Klin. Wschr. 2 (1932) 2027 |
| 15. Fröhlich, A. | Wiener klin. Wschr. 45 (1928) 1545 |
| 16. Fröhlich, A. | Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
166 (1932) 85 |
| 17. Fröhlich, A.
Zak, E. | Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
121 (1927) 108 |
| 18. Fröhlich, A.
Zak, E. | Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
143 (1929) 310 |
| 19. Fröhlich, A.
Zak, E. | Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
177 (1935) 103 |
| 20. Fröhlich, A.
Zak, E. | Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
177 (1935) 113 |

21. Hauptmann, A. Klin. Wschr. 24 (1925) 1297
22. Heinroth, H. Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
116 (1926) 244
23. Hoff, H. Wiener klin. Wschr. 45 (1928) 1551
Silberstein, F.
24. Kafka, V. Arch. f. Psychiatr. 101 (1934) 231
25. Korff-
Petersen, A. Über die Aufnahme der Salicylsäure
in das Blut und die Salicylalbumin-
urie beim Menschen.
Med. Inaug. Diss. Leipzig 1908
26. Laubender Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.
137 (1928) 25
27. Leonhardt, H. Medizin. Klinik 44 (1949) 1162
28. Perutz Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
Adlersberg 151 (1930) 129
29. Perutz Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
Adlersberg 151 (1930) 259
30. Prados y Such Arch. f. Psychiatr. 105 (1936) 17
31. Quadbeck, G. Dt. med. Wschr. 34 (1957) 1377
Helmchen, H.
32. Spatz, H. Arch. f. Psychiatr. 101 (1934) 267
33. Stern, L. C. r. Soc. Biol. 97 (1927) 453
Kremlew, L.
Zlatowierow
34. Stern, L. C. r. Soc. Biol. 97 (1927) 644
Romel, E.
Guertschikowa
35. Stern, L. C. r. Soc. Biol. 97 (1927) 647
Lokchina, E.
36. Stern, L. C. r. Soc. Biol. 99 (1928)
Belkina
Zlatowierow
37. Walter, F. K. Arch. f. Psychiatr. 101 (1934) 195
38. Weigmann, R. Arzneimittelforschg. 3 (1953) 606
39. Weingarten Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
Lipschütz 137 (1928) 1
40. Zeitlin, S. Med. Biol. Z. 5 (1929) 99
Gazmann, R. Ref. Zbl. f. Neurol. 54 (1930) 469

Lebenslauf
=====

Ich bin als Sohn des Meteorologen Dr. Josef Huttary am 21. Mai 1938 in Prag geboren, wo ich im Herbst 1944 in die Volksschule eintrat.

Nach Aussiedlung aus meiner Heimat besuchte ich ab März 1946 die Volksschule weiter in Bad Kissingen. In der gleichen Stadt trat ich im September 1948 in die dortige Oberrealschule ein, an der ich im Juli 1957 das Abitur ablegte.

Im Herbst des gleichen Jahres erfolgte meine Inskription an der philosophischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Bald entschloß ich mich jedoch, das Studiengebiet zu wechseln. Bereits ein Semester später, also im Sommersemester 1958, trat ich zur medizinischen Fakultät derselben Universität über, wo ich mich nach Ablegung des Vorphysikums im Februar 1959 und des Physikums im Oktober 1960 jetzt im klinischen Studienabschnitt befinde.

Günther Huttary

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Prof. Dr. med. Thiel
Prof. Dr. med. Wezler
Prof. Dr. med. Herzberg
Prof. Dr. med. Hoff
Prof. Dr. med. Holtz
Prof. Dr. med. Geißendörfer
Prof. Dr. med. Zutt
Prof. Dr. med. Mittermaier
Prof. Dr. med. Starck
Prof. Dr. med. de Rudder
Prof. Dr. med. v. Reckow
Prof. Dr. med. Güntz
Prof. Dr. med. Herrmann
Prof. Dr. med. Rotter
Prof. Dr. med. Artelt
Prof. Dr. med. E. Heinz
Prof. Dr. med. Frey
Prof. Dr. med. Krücke
Prof. Dr. med. Käser
Prof. Dr. med. Gerchow
Prof. Dr. med. Strnad
Prof. Dr. med. Taubmann

Prof. Dr. med. F r i c k
Prof. Dr. med. A m e l u n g
Prof. Dr. med. K a h l a u
Prof. Dr. med. B e t k e
Prof. Dr. med. J ü r g e n s
Prof. Dr. med. W e i ß e
Prof. Dr. med. S c h w e n z e r
Prof. Dr. med. H e l l e r
Prof. Dr. med. F r o w e i n
Prof. Dr. med. R a d e n b a c h
Prof. Dr. med. L u f f
Prof. Dr. med. G r ü n e r
Prof. Dr. med. Z i m m e r m a n n

Priv. Doz. Dr. med. S c h m i t h
Priv. Doz. Dr. med. S c h n e i d e r
Priv. Doz. Dr. med. R o s s b e r g
Priv. Doz. Dr. med. L i e b
Priv. Doz. Dr. med. L a n d e s
Priv. Doz. Dr. med. B r e h m
Priv. Doz. Dr. med. W e b e r
Priv. Doz. Dr. med. M a r t i n

Ehrenwörtliche Erklärung

=====

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Beeinflussung der Durchgängigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Salicylsäure durch Purinkörper" im Pharmakologischen Institut Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Taubmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wird als Dissertation in der vorgeschriebenen Auflagenhöhe veröffentlicht.

Günter Klutny

Frankfurt/Main, den 12. Januar 1962

